

**DELPHION**

Select CR

RESEARCH

PRODUCTS

INSIDE DELPHION

Log Out

Work Files

Saved Searches

My Account

Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent

**The Delphion Integrated View: INPADOC Record**Get Now: ☒ PDF | File History | Other choices

Tools: Add to Work File: Create new Work File

View: Jump to: Top

 Email this to aTitle: **ES2024991AF: Process for obtaining piperazinyl carboxamides**[Spanish]

Country: ES Spain

Kind: AF

High  
ResolutionInventor: **CARCELLER ELENA**; Spain  
**ALMANSA CARMEN**; Spain  
**RECASENS NURIA**; Spain  
**BARTROLI JAVIER**; Spain  
**NO HAY MAS SINVENTORES**; SpainAssignee: **URIACH & CIA SA J Spain**  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)Published / Filed: **1992-03-01 / 1990-12-27**Application Number: **ES1991000000153**IPC Code: Advanced: **C07D 213/82**; **A61K 31/495**;  
Core: **C07D 213/00**; more...

ECLA Code: None

Priority Number: **1990-12-27 ES1991000000153**

**Abstract:** Process for obtaining piperazinyl carboxamides of general formula I in which Het is a 3-pyridyl or 4-pyridyl radical optionally substituted with a halogen or C1-C4 alkyl thio group in any of the free positions except at the nitrogen, and in any case the pyridine nitrogen can be further substituted by a C1-C4 alkyl group or may be in the form of an N-oxide, Z is a carbonyl, thiocarbonyl, sulphonyl or -CHY- group in which Y is hydrogen, C1-C4 alkyl, carbamoyl or phenylthio, R is a 3,4,5-trimethoxy phenyl, (Ph)2CH-(CH2)g-, (Ph)2(C(OH)-(CH2)g- group in which g is 0, 1 or 2, or (Ph)2CH-NR1-(CH2)p-group in which p is 1 or 2 and R1 is hydrogen or C1-C4 alkyl. According to the process amine II is reacted with HetCOOH through a dehydration process (Z = CO) with HetCHO in the presence of sulphur (Z = CS), with HetSO2Cl (Z = SO2), with HetCHYX (Z = CHY), with HetCHO in the presence of thiophenyl (Z = CH(SPh)-) or with HetCHO in the presence of potassium cyanide, followed by treatment with (Z=CH(CONH2)-) hydrochloric acid. These products are used in the treatment of diseases caused by platelet activating factor (PAF). <IMAGE> [Spanish]

Family:

PDF	Publication	Pub. Date	Filed	Title
<input checked="" type="checkbox"/>	<b>ES2024991AF</b>	1992-03-01	1990-12-27	Process for obtaining piperazinyl carboxamides
1 family members shown above				

Other Abstract Info: None



REGISTRO DE LA  
PROPIEDAD INDUSTRIAL

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 024 991

⑫ Número de solicitud: 9100153

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 213/82

//A61K 31/495

⑭

PATENTE DE INVENCION

A6

⑮ Fecha de presentación: 27.12.90

⑯ Fecha de anuncio de la concesión: 01.03.92

⑰ Fecha de publicación del folleto de patente:  
01.03.92

⑱ Titular/es: J. Uriach & Cia. S.A.  
Decano Bahí, 59-67  
08026 Barcelona, ES

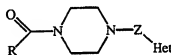
⑲ Inventor/es: Carceller, Elena;  
Almansa, Carmen;  
Recasens, Nuria y  
Bartolí, Javier

⑳ Agente: Isern Cuyas, Jaime

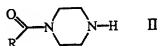
㉑ Título: Procedimiento para la obtención de piperazinilcarboxamidas.

㉒ Resumen:

Procedimiento para la obtención de piperazinilcarboxamidas de fórmula general I en donde Het es un radical 3-piridilo o 4-piridilo opcionalmente sustituidos por un grupo halógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilitio en cualquiera de las posiciones libres excepto en el nitrógeno, y en cualquier caso el nitrógeno piridinico puede estar además sustituido por un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo o puede estar en forma de N-óxido; Z es un grupo carbonilo, tiocarbonilo, sulfonylo o -CHY- donde Y es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, carbamoilo o fenilitio; R es un grupo 3,4,5-trimetoxifenil, (Ph)<sub>2</sub>CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-, (Ph)<sub>2</sub> C(OH) -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>- donde g es 0,1 o 2, o (Ph)<sub>2</sub>CH-NR<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- donde p es 1 o 2 y R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo. Según el cual se hace reaccionar la amina II con HetCOOH mediante un proceso de deshidratación (Z=CO), con HetCHO en presencia de azufre (Z=CS), con HetSO<sub>2</sub>Cl (Z=SO<sub>2</sub>), con HetCHYX (Z=CHY), con HetCHO, en presencia de tiofenol (Z=CH(SPh)-) o con HetCHO en presencia de cianuro potásico, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico (Z=CH(CONH<sub>2</sub>)-). Estos productos se usan en el tratamiento de enfermedades provocadas por el factor activante de las plaquetas (PAF).



I



II

## DESCRIPCION

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de piepazinilcarboxamidas con una potente actividad antagonista del factor activante de las plaquetas (PAF). La invención se refiere también a nuevas piperazinilcarboxamidas y a las composiciones farmacéuticas que las contiene, así como a su uso en el tratamiento de las enfermedades en las que el PAF se halla involucrado, como por ejemplo el asma alérgico y bronquial, trastornos en la agregación plaquetaria, shock séptico, hipertensión, inflamación, etc.

El factor activante de las plaquetas (PAF), ó (1-O-alkil-2-acetil-sn-glicero-3-fosfocolina), también denominado acetilgliceriléter fosforilcolina (AGEPC) ó PAF-acéter es un fosfolípido natural sintetizado por varias células (basófilos, macrófagos, plaquetas), y tejidos (corazón, pulmón y riñón) del organismo.

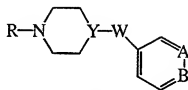
El PAF fue descrito por primer vez como un potente agente agregante de las plaquetas. Posteriormente se ha demostrado que posee diversas acciones biológicas in vivo, tales como vasodilatación periférica, aumento de la permeabilidad vascular, inducción de la construcción bronquial e hiperreactividad de las vías respiratorias. El PAF también produce hipertensión inmediata seguida de hipertensión pulmonar y renal en ratas, cobayas, conejos y perros, y ha sido calificado como el agente ulcerogénico más potente descrito hasta la fecha.

En resumen, el PAF es un mediador que se halla implicado en una amplia gama de procesos patológicos tales como el asma, shock séptico, rechazo de transplante, trombosis, ulceración, inflamación y enfermedades renales.

Aunque su mecanismos de acción aún no se conoce con precisión, varios estudios han puesto de manifiesto que las acciones biológica del PAF implican la existencia de un receptor específico. Recientemente, ha sido posible el aislamiento de uno de ellos a partir de plaquetas humanas y ha sido identificado como una proteína con más de 160.000 daltons. Por otra parte la capacidad de inhibir la unión del  $^3\text{H}$ -PAF a sus receptores está bien correlacionada con la cantidad de PAF necesaria para provocar los efectos in vitro observados. Estos hechos indican que los compuestos que actúen como antagonistas específicos del PAF pueden resultar ser agentes terapéuticos muy importantes en todos aquellos procesos relacionados directa o indirectamente con dicha sustancia.

Se han investigado diversos análogos del PAF que, en general, presentan una potente actividad antagonista del PAF. Sin embargo, la naturaleza iónica de dichos compuestos conlleva generalmente una absorción oral deficiente y errática. Por otra parte, se han descrito en la literatura diversos compuestos no iónicos que poseen una potente actividad antagonista del PAF cuando son administrados oralmente (cfr, por ejemplo EP 0284359, EP 194416).

En las solicitudes de patentes ES 9000245 y ES 298213/90 se describe un procedimiento para la preparación de (cianometil)piridinas de fórmula general:

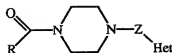


donde A es nitrógeno y B es -CH<sub>3</sub>, o bien B es nitrógeno y A es -CH<sub>3</sub>, la agrupación Y-W- representa N-CR<sub>1</sub>(CN)-, N-CH<sub>2</sub>CH(CN), CH-CH(CN)-, o C=C(CN)- con R<sub>1</sub> hidrógeno o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, R representa R<sub>2</sub>CO-, R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO, o R<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, en donde R<sub>2</sub> es un radical C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alquilo, arilo, aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)-alquienilo, diaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, diaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquienilo, arilhidroxil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, diarilhidroxil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi o diaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi o heteroaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, n es 0,1,2 ó 3, R<sub>3</sub> es hidrógeno, un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, arilo o aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, R<sub>4</sub> es un grupo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, arilo, aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, diaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilcarbonilo o diaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilcarbonilo, m es 0,1 ó 2 y R<sub>5</sub> es un grupo aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, diaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, diaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilcarbonilamino o diaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilamino-carbonilo.

En la presente invención se describe un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos relacionados estructuralmente con los allí descritos, que son potentes antagonistas del PAF y presentan una buena absorción por vía oral.

Es objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de piperazinilcarboxamidas de

fórmula general I:

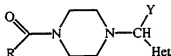


**I**

en donde:

Het es un radical 3-piridilo o 4-piridilo opcionalmente sustituidos por un grupo halógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilitio en cualquiera de las posiciones libres excepto en el nitrógeno, y en cualquier caso el nitrógeno piridínico puede estar además sustituido por un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo o puede estar en forma de N-óxido; Z es un grupo carbonilo, tiocarbonilo, sulfonilo o -CHY- donde Y es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, carbamoilo o fenilitio; R es un grupo 3,4,5-trimetoxifenil, (Ph)<sub>2</sub>CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, (Ph)<sub>2</sub>C(OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> donde q es 0, 1 ó 2, o (Ph)<sub>2</sub>CH-NR<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- donde p es 1 ó 2 y R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo.

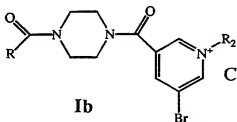
Son preferidos los compuestos de fórmula Ia



**Ia**

en los que Het es un radical 3-piridilo o 4-piridilo; Y es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y R es un grupo (Ph)<sub>2</sub>CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, (Ph)<sub>2</sub>C(OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- donde q es 0, 1 ó 2, o (Ph)<sub>2</sub>CH-NR<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- donde p es 1 ó 2 y R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo.

Son también preferidos los compuestos de fórmula Ib



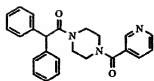
**Ib**

en los que R<sub>2</sub> es un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, R es un grupo (Ph)<sub>2</sub>CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, (Ph)<sub>2</sub>C(OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- donde q es 0, 1 ó 2, o (Ph)<sub>2</sub>CH-NR<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- donde p es 1 ó 2 y R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y C- es un anión farmacéuticamente aceptable.

En las definiciones de los sustituyentes utilizadas anteriormente el término "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo" significa, a menos que se especifique otra cosa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Por lo tanto, este término incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo.

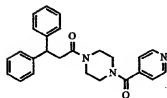
A continuación se indican las fórmulas de algunos ejemplos concretos, junto al número del ejemplo en que se preparan, que corresponden a realizaciones especialmente preferidas de la presente invención:

5



1

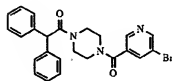
10



2

15

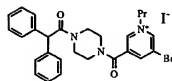
20



3

25

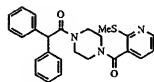
30



4

35

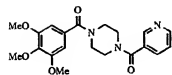
40



5

45

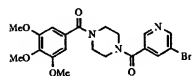
50



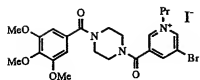
6

55

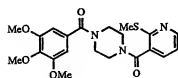
60



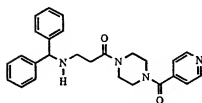
7



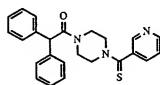
8



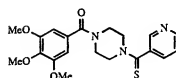
9



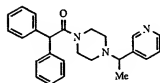
10



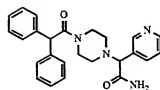
11



12

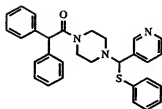


13



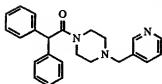
14

5



15

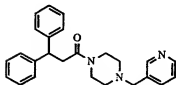
10



16

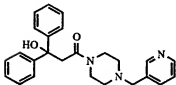
15

20



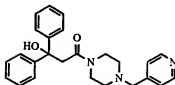
17

25



18

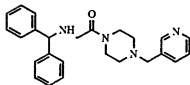
30



19

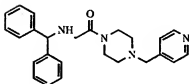
35

40



20

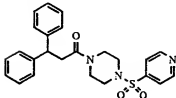
45



21

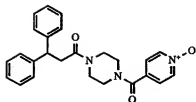
50

55



22

60



23

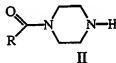
Algunos de los compuestos de la presente invención contienen uno o más nitrógenos básicos y por tanto pueden formar sales, cuyo proceso de preparación forma también parte de la presente invención. No hay limitación en la naturaleza de dichas sales, en el supuesto de que cuando se usen con fines terapéuticos sean farmacéuticamente aceptables, lo que como es bien sabido, significa que no tengan menor actividad o mayor toxicidad que los compuestos de fórmula I libres. Ejemplos de dichas sales incluye: sales con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico; y sales con un ácido orgánico, como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico o ácido maleico.

Algunos de los compuestos de la presente invención son sales de nitrógeno cuaternario con un anión farmacéuticamente aceptable que puede ser, entre otros, fluoruro, bromuro, cloruro, isoduro, sulfato, nitrato, fosfato, metilsulfonato, p-toluensulfonato, maleato, fumarato o oxalato.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de isómeros ópticos ya que en algunos casos Z contiene un carbono quiral. Los isómeros ópticos pueden ser resueltos mediante el uso de técnicas convencionales de resolución óptica, para dar los isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede realizarse sobre los intermediarios de síntesis que sean quirales o bien sobre los productos de fórmula general I. Los isómeros ópticamente puros también pueden ser obtenidos individualmente empleando síntesis enantioespecíficas. La presente invención cubre tanto los isómeros individuales como las mezclas (por ejemplo mezclas racémicas), tanto si se obtienen por síntesis como mezclándolos físicamente.

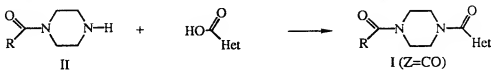
Es objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula general I se preparan a partir de la amina II,



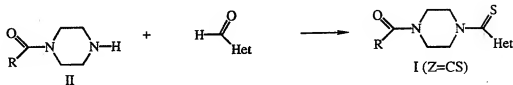
en donde R tiene el significado anteriormente definido, por reacción con un derivado piridínico que varía en función de la naturaleza de la agrupación Z.

Los compuestos de fórmula general I en los que Z es un grupo carbonilo se preparan a partir de la amina II y del correspondiente ácido nicotínico o isonicotínico con el anillo piridínico sin sustituir o sustituido por un grupo halógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilitio en cualquiera de las posiciones libres excepto en el nitrógeno, mediante un proceso de deshidratación. Para ello se puede utilizar un único agente deshidratante como la diciohexilcarbodiimida, o N, N'-carbouildimidazol; o bien transformar previamente el ácido en un éster activo, por reacción con N-hidroxisuccinimida o 1-hidroxibenzotriazol en presencia de diciohexilcarbodiimida, en un anhídrido mixto, o en un cloruro de ácido. Los disolventes que se suelen emplear incluyen dioxano, tetrahydrofurano, acetonitrilo, cloroformo y N,N-dimetilformamida. La reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente con un tiempo de reacción que va de 6 a 24 horas.

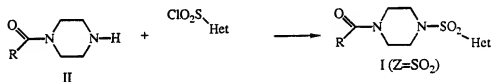




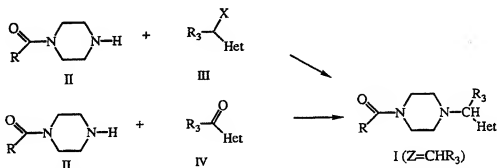
Los compuestos de fórmula general I en los que Z es un grupo tiocarbonilo se preparan por reacción de la amina II con el correspondiente 3-piridincarboxaldehído o 4-piridincarboxaldehído, opcionalmente sustituidos por los grupos mencionados anteriormente, en presencia de azufre en el seno de un disolvente adecuado como N,N'-dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 60°C y la temperatura de ebullición del disolvente con un tiempo de reacción que va de 1 a 8 horas.



Los compuestos de fórmula general I en los que Z es un grupo sulfonilo se preparan por reacción de la amina II con el correspondiente cloruro de 3-piridinsulfonilo o 4-piridinsulfonilo, opcionalmente sustituidos por los grupos mencionados anteriormente, en presencia de una amina como la trietilamina o piridina en el seno de un disolvente adecuado como cloroformo, cloruro de metileno, tolueno, éter dietílico o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente, con un tiempo de reacción que va de 8 a 18 horas.



Los compuestos de fórmula general I en los que Z es un grupo  $\text{CHRC}_3$  es hidrógeno o  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquilo, se preparan a partir de la amina II y un haluro de alquilo de fórmula III, en donde X es cloro o bromo, en condiciones similares a las que se acaban de describir para la preparación de las sulfonamidas, o alternativamente, se preparan a partir de la amina II y un derivado carbonílico de fórmula IV mediante un proceso de anilación reductiva por acción del cianoborohidruro sódico en metanol a pH=6-8, o con hidrógeno en presencia de un catalizador como Pd/C en metanol.

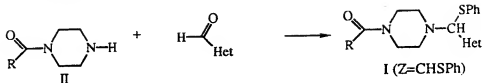


Los compuestos de fórmula general I en los que Z es un grupo  $-\text{CH}((\text{C}=\text{O})\text{NH}_2)$ , se preparan a partir de la correspondiente cianometilamina V, que se prepara según el procedimiento descrito en la solicitud de patente ES 9000245, por tratamiento con ácido clorhídrico gas en metanol a temperatura ambiente con un tiempo de reacción que va de 6 a 24h.



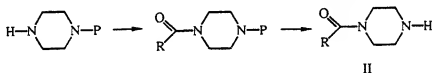
Por último, los compuestos de fórmula general I en los que Z es  $-\text{CH}(\text{SPh})-$  se preparan por condensación de la amina II con el correspondiente 3-piridincarboxaldehído o 4-piridincarboxaldehído, opcionalmente sustituidos por los grupos mencionados anteriormente, en presencia de tiofenol, en condiciones en que se elimine el agua del medio, por ejemplo por calentamiento a reflujo en solución de tolueno en un

Dean-Stark, con un tiempo de reacción que va de 6 a 48h.



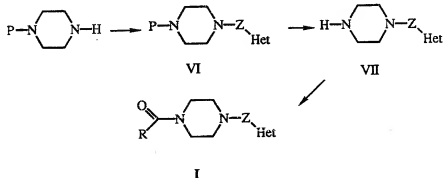
En los compuesto de fórmula general I que tienen un sustituyente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo en el nitrógeno piridínico, este se introduce en la última etapa de la síntesis mediante una reacción de alquilación por tratamiento con el correspondiente haluro de alquilo, metanosulfonato de alquilo o arilsulfonato de alquilo en el seno de un disolvente adecuado como acetonitrilo, tetrahidrofurano o cloroformo, a una temperatura que va desde temperatura ambiente a la de ebullición del disolvente, con un tiempo de reacción comprendido entre 18 y 36h. Aquellos otros compuestos que tienen el nitrógeno piridínico en forma de N-óxido, se preparan a partir del correspondient derivado de pirlidina por oxidación con un mol de ácido m-cloroperbenzoico o exceso de peróxido de hidrógeno en un disolvente adecuado, a una temperatura que va desde 0° a 25°C, con un tiempo de reacción que va de 1 a 6 h.

Las aminas de fórmula II se preparan por reacción de la piperazina monoprottegida con el ácido RCOOH, en condiciones similares a las descritas para la preparación de los compuestos I con Z=CO, seguido de una reacción en la que desprotege el grupo amino. Como grupos protectores del nitrógeno se pueden utilizar aquellos que forman uretanos como los grupos benciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo o etoxicarbonilo, grupo tipo acilo como formilo, acilo, trifluoroacetilo, bencilo, cloroacetilo o tosiló, o tipo alquilo como tritilo, bencilo o trimetilsililo. El método de desprotección varía en función del grupo protector utilizado; por ejemplo, los grupos bencilo y benciloxicarbonilo se pueden desproteger por reducción catalítica, los tipo uretano por saponificación o tratamiento con iodo de trimetilsililo, el grupo tert-butoxicarbonilo por tratamiento ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.



Los ácidos RCOOH son comerciales, están ampliamente descritos en la bibliografía o se pueden preparar por métodos análogos a los descritos a partir de productos asequibles comercialmente.

Alternativamente, los compuestos de fórmula general I se pueden preparar invirtiendo el orden de las operaciones. Se preparan los intermedios VI a partir dela piperazina monoprottegida, se desprotege el grupo amino, y la amina resultante VII se hace reaccionar con los ácidos RCOOH, siguiendo las metodologías descritas anteriormente.



Los compuestos de fórmula general I, que son potentes antagonistas del PAF, son útiles como agentes preventivos y terapéuticos para el tratamiento de enfermedades circulatorias provocadas por el PAF, tales como trombosis, apoplejía (p. e. hemorragia cerebral, trombosis cerabral), infarto de miocardio, angina de pecho, flebitis trombótica, púrpura trombocitopénica, nefritis (p. e. glomerulonefritis), nefrosis diabética, shock (p. e. shock endotóxico observado después de una infección severa o un proceso

postoperatorio, síndrome de coagulación intravascular causada por endotoxina, shock anafiláctico, shock hemorrágico); enfermedades del aparato digestivo causadas por el PAF (p. e. ulcera gástrica); enfermedades relacionadas con la alergia y la inflamación (p. e. asma, dermatitis, urticaria, psoriasis); neumonías; rechazo debido a un incremento de la producción de PAF después de la implantación de órganos; y disfunciones orgánicas postoperatorias (p. e. en corazón, hígado y riñón). También puede usarse para la contracepción en hembras de mamíferos por supresión de la división celular y/o de la ovinimplantación en el útero, en el tratamiento de la endometriosis y para la prevención o tratamiento de la hiperendotelinemia provocada por excesiva secreción de endotelina.

- 10 De acuerdo con la actividad de los productos, la presente invención se refiere también a composiciones que contienen uno o más de los compuestos de la misma, junto con un excipiente u otros agentes auxiliares en caso necesario. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de cualquier formulación farmacéutica, la naturaleza de la cual, como es bien sabido, dependerá de la vía de administración y de la naturaleza de la patología a tratar.

- 15 De acuerdo con la presente invención, las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, polvos para suspensiones extemporáneas, granulados y cápsulas. En los comprimidos, uno o más de los principios activos se mezclan al menos con un diluyente inerte tal como lactosa, almidón, manitol, celulosa microcristalina o fosfato cálcico; con un agente aglutinante como por ejemplo almidón, 20 gelatina, celulosa microcristalina o polivinilpirrolidona; y con un agente lubricante, como por ejemplo estearato magnésico, ácido estéarico o talco. Los comprimidos pueden ser recubiertos mediante técnicas conocidas con el objeto de retrasar su desintegración y absorción el tracto gastrointestinal y así conseguir una acción sostenida durante un mayor periodo de tiempo. Recubrimientos gástricos o entéricos pueden ser realizados con azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa, resinas acrílicas, etc. Comprimidos de liberación sostenida podrían también ser obtenidos utilizando un excipiente que produzca osmosis regresiva, tal como sucede con los polímeros del ácido galacturónico. Pueden también presentarse preparados 25 para uso oral como cápsulas duras de material absorbible, como por ejemplo de gelatina, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte y agentes lubricantes, o materiales pastosos, como glicéridos etoxilados, que podrían también presentar liberación controlada. También es posible la realización de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o con medio oleoso, por ejemplo aceite de coco, parafina líquida, o aceite de oliva.

- Se pueden obtener polvos y granulados para la preparación de suspensiones mediante la adición de agua, mezclando el principio activo con agentes dispersantes o humectantes; suspensantes, como la carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, goma xantana, goma arábiga, y uno o más conservantes, como el p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo. También pueden añadirse otros excipientes, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

- 40 Como formas líquidas para la administración oral se pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados, tales como agua destilada, etanol, sorbitol, glicerol o propilenglicoles. Dichas composiciones pueden también contener coadyuvantes como agentes humectantes, suspensantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y reguladores de pH.

- 45 Otras composiciones para la administración oral son los aerosoles, que pueden ser preparados mediante métodos conocidos y que contienen uno ó más de los principio activos. Estos aerosoles deberán contener un propelente adecuado.

- Preparaciones inyectables, de acuerdo con la presente invención, para la administración parenteral, 50 las cuales comprenden soluciones estériles acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones, en un solvente o diluyente no tóxico adecuado. Ejemplos de solventes acuosos o medios suspensantes son el agua destilada para inyección, la solución Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Como solventes no acuosos o medios suspensantes se pueden utilizar el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales como el aceite de oliva, o alcoholes como el etanol. Estas composiciones pueden también contener coadyuvantes, como humectantes, conservantes, emulsiones y dispersantes. Podrían ser esterilizadas por cualquiera de los métodos conocidos o preparadas como composiciones sólidas estériles que serán disueltas en agua o cualquier otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. También es posible partir de materias primas estériles y mantenerlas en estas condiciones durante todo el proceso de fabricación.

- 60 Un compuesto de la presente invención puede también ser administrado por vía rectal en forma de supositorio, por vía tópica en forma de cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones y por vía vaginal, en forma de óvulos.

A continuación se citan algunos ejemplos de formulaciones representativas para comprimidos, cápsulas, jarabes, aerosoles y preparaciones inyectables. Pueden ser preparados mediante procedimientos convenientes y son útiles inhibidores del factor activador de las plaquetas.

<i>Comprimidos</i>		
Compuestos de la fórmula I	100	mg
Fosfato cálcico dibásico	125	mg
Amidón glicolato sódico	10	mg
Talco	12.5	mg
Estearato magnésico	2.5	mg
	250.0	mg

<i>Cápsulas de gelatina dura</i>		
Compuesto de la fórmula I	100	mg
Lactosa	197	mg
Estearato magnésico	3	mg
	300	mg

<i>Jarabe</i>		
Compuesto de la fórmula I	0.4	g
Sacarosa	45	g
Aromatizante	0.2	g
Edulcorante	0.1	g
Agua c.s.p	100	ml
<i>Aerosol</i>		
Compuesto de la fórmula I	4	g
Aromatizante	0.2	g
Propilenglicol c.s.p	100	ml
Propelente adecuado c.s.p	1	unidad
<i>inyectable</i>		
Compuesto de la fórmula I	100	mg
Alcohol bencílico	0,05	ml
Propilenglicol	1	ml
Agua c.s.p	5	ml

Los siguientes ejemplos de pruebas farmacológicas explican el efecto de los compuestos de la presente invención con más detalle.

#### Ejemplo de prueba farmacológica 1

*Inhibición de la agregación plaquetaria inducida por PAF*

La sangre se obtiene mediante punción cardíaca en conejos albinos New Zealand macho (entre 2 a 2,5 kg de peso) y se anticoagula con 1 volumen de citrato sódico dihidrato al 3.16% por 9 volúmenes de sangre. El plasma rico en plaquetas (PRP) se prepara por centrifugación de la sangre a 250xg durante 10 min a 4°C y se diluye con plasma pobre en plaquetas (PPP) obtenido mediante centrifugación adicional a 3000xg durante 10 min. El número de plaquetas se ajusta a  $3 \times 10^5/\text{mm}^3$ . La agregación plaquetaria inducida por PAF ( $\text{C}_{18}$ , obtenido en nuestros laboratorios) (16nM, final) se determina mediante la técnica nefelométrica de Borni (J. Physiol., 1962, 162, 670) usando un agregómetro Chrono-log 500. Las actividades de los inhibidores se expresan como  $\text{CI}_{50}$ , es decir la concentración del fármaco necesaria para inhibir la agregación plaquetaria en un 50%. Los resultados se muestran en la tabla I.

Tabla I

Compuesto N°	$\text{CI}_{50}(\mu\text{M})$
4	0,46
13	0.83
16	0.42
18	0.053
19	0.3

## Ejemplo de prueba farmacológica 2

*Inhibición del efecto hipotensor inducido por el PAF en ratas normotensas.*

Se han utilizado ratas Sprague Dawley macho, de peso 180-220 g, anestesiadas con pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p. 1ml/100 g). Se introduce un catéter de polietileno en la arteria carótida para la medición de la presión arterial. La presión arterial se registra con la ayuda de un transductor acoplado a un polígrafo Beckman R611. Los compuestos ensayados se administran a través de la vena femoral 3 min antes de la inyección del PAF (0.5 mcg/kg, i.v.). La Tabla II la inhibición de la hipotensión inducida por el PAF de los diferentes compuestos, expresada como  $\text{DI}_{50}$ , es decir, la cantidad de compuesto por peso de animal (dosis) necesaria para inhibir en un 50% la hipotensión inducida por el PAF.

Tabla II

Compuesto N°	$\text{DI}_{50}(\text{ng/Kg i.v.})$
4	0.15
13	4.0
16	0.48
18	0.41
19	1.2

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, la preparación de los compuestos de la presente invención.

*Preparación 1**1-difenilacetil-4-formilpiperazina*

Sobre una mezcla de 9mL (0.09 mol) de formilpiperazina, 18.6 g (0.09 mol) de ácido difenilacético y 13.5 g (0.1 mol) de 1-hidroxibenzotriazol disueltos en 200mL de Dimetilformamida anhidra, se adicionan a 0°C y bajo atmósfera de argón 21 g (0.1 mol) de diclohexilcarbodiimida. Se agita a temperatura ambiente durante una noche y la mezcla obtenida se diluye con 700 mL de acetato de etilo. Se filtra el sólido insoluble y el filtrado se lava con solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturado y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se elimina el disolvente, obteniéndose 25.05 g de un crudo que se utiliza directamente en la siguiente

reacción (rend 90%).

IR(film): 3019, 2923, 2857, 1672, 1658, 1624, 1432, 1225, 1211, 1007  $\text{cm}^{-1}$ ;

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (TMS):

8.00(s, 1H, CHO),

7.29(m, 10H),

5.19(s, 1H,  $\text{CHPh}_2$ ),

3.23(m, 8H, pip).

## 15 Preparación 2

### 1-Difenilacetilpiperazina

Sobre una solución de 25.05 g (81 mmol) del producto preparado en la preparación 1, en 170 mL de MeOH, se añaden 300 mL de ácido clorhídrico al 10% y se calienta a 100°C durante 1 h. Se elimina el disolvente y el residuo se cromatografía sobre sílica-gel, usando como eluyente mezclas de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  (60:2:0:2) obteniéndose 16.25 g de un sólido blando (rend: 71%).

IR(KBr): 3600-3200, 3021, 2998, 2913, 1632, 1428, 1223, 1031  $\text{cm}^{-1}$ ;

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (TMS):

7.24(m, 10H, Ph),

5.18(s, 1H,  $\text{CHPh}_2$ ),

3.50(m, 4H, pip),

2.63(m, 5H, pip).

## 35 Preparación 3

### 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)piperazina

Sobre una solución de 4.95 g (0,057 mmol) de piperazina en 45 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y 22.5 mL de THF se añade HCl 2N hasta pH=2. Se adiciona, gota a gota, 13.2 g (0,05 g mol) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo disueltos en 23 mL de THF, controlando que el pH se mantenga entre 2 y 3.5, mediante la adición de acetato sódico al 40%. Una vez acabada la adición se agita la mezcla durante 2h, manteniéndose el pH entre 2-3.5. Se satura la solución con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y se extrae con  $\text{CHCl}_3$ . La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se elimina el disolvente, obteniéndose 17.8 g de un crudo que se cromatografía sobre sílica-gel, usado como eluyente mezclas de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  en proporción 60:4:1. De esta forma se aislan 13.54 g del producto en forma de un sólido blanco (rend: 85%).

IR(KBr): 3600-3100, 2938, 2830, 1619, 1580, 1460, 1424, 1410, 1326, 1229, 1124  $\text{cm}^{-1}$ ;

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (TMS):

6.62(s, 2H, Ph),

3.86(s, 9H, MeO),

3.59(m, 4H, pip),

2.87(m, 4H, pip),

1.85(s, 1H, NH).

*Preparación 4**1-(3,3-difenilpropanoil)-4-formilpiperazina*

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1, pero usando el ácido 3,3-difenilpropanoico en lugar del ácido difenilacético se obtiene un crudo que se utiliza directamente en la siguiente reacción (rend:90%).

IR(film):3018,1670,1654,1610,1487,1445  $\text{cm}^{-1}$ ;

- 10  $^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (TMS):

7.98(s,1H,NCOH),

- 15 7.24(m,10H),

4.65(t, $J=7.6\text{Hz}$ ,CHPh<sub>2</sub>),

3.23(m,8H,pip),

- 20 3.06(d, $J=7.5\text{Hz}$ ,2H,CH<sub>2</sub>CHPh<sub>2</sub>).

*Preparación 5*

- 25 *1-(3,3-difenilpropanoil)piperazina*

Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 2, partiendo del compuesto obtenido en la preparación 4 se obtiene un sólido blanco (49% de rend.).

- 30 IR(KBr):3333,3017,2952,1612,1447,1434,1359,1316  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (TMS):

7.23(m,10H,Ph),

- 35 4.66(t, $J=7.5\text{Hz}$ ,1H,CHPh<sub>2</sub>),

3.49(m,2H,pip),

- 40 3.28(m,2H,pip),

3.03(d, $J=7.5\text{Hz}$ ,2H,CH<sub>2</sub>CHPh<sub>2</sub>),

2.60(m,4H,pip),

- 45 1.59(s,1H,NH).

*Preparación 6*

- 50 *1-etoxicarbonil-4-(4-piridilmetil)piperazina*

- Sobre una solución de 8.2 g (5mmol) del clorhidrato de 4 -(clorometil)piridina en 15mL cloroformo anhidro y 10mL de trietilamina, se añaden gota a gota 7.32mL (5mmol) de la 1 -etoxicarbonilpiperazina y se agita a temperatura durante 18 h. Se diluye con cloroformo y se lava con agua. La fase orgánica se secasobre sulfato sódico y después de elimina el disolvente se obtienen 17 g de crudo que se purifican por cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt) para dar 9.7g de un aceite incoloro (78% de rend.).

IR(film):2976,2809,1691,1598,1454,1428,1240  $\text{cm}^{-1}$ ;

- 60  $^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (TMS):

8.53(d, $J=5.7\text{Hz}$ ,2H,pir),

7.28(d, J=5.7Hz, 2H, pir),

4.14(q, J=7.0Hz, 2H),

3.51(s, 2H),

3.49(t, J=4.8Hz, 4H, pip),

2.40(t, J=4.8Hz, 4H, pip),

1.25(t, J=7.0Hz, 3H).

#### Preparación 7

##### 1-(4-piridilmetil)piperazina

Una solución de 9,7 g del compuesto obtenido en la preparación 6, 45 mL de etanol y 45 mL de solución de hidróxido sódico al 10% se calienta a 100°C durante 18h. Se elimina el etanol al vacío y la solución resultante se extrae con cloroformo boteniéndose 9.7 g de crudo que se purifican por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo, metanol, amoníaco, 60:4:0.2) para dar 5.6 g de un aceite incoloro (83% de rend.).

IR(film): 3271, 3023, 2935, 1599, 1440, 1410, 1360, 1318 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(TMS):

8.50(d, J=5.7Hz, 2H, pir),

7.25(d, J=5.7Hz, 2H, pir),

3.47(s, 2H),

2.89(m, 4H, pip),

2.40(m, 4H, pip),

2.34(s, 1H, NH).

#### Preparación 8

##### 1-etoxicarbonil-4-(3-piridilmetil)piperazina

Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 6 pero partiendo del clorhidrato de 3 - (clorometil)piridina se obtiene un aceite incoloro. (64% de rend.).

IR(film): 2929, 1691, 1454, 1422, 1240 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(TMS):

8.50(m, 2H, pir),

7.66(d, ancho, 6.0Hz, 1H, pir),

7.25(dd, J<sub>a</sub>=4.7Hz, J<sub>b</sub>=7.6Hz, 1H, pir),

4.13(q, J=7.0Hz, 2H),

3.52(m, 6H, pip+CH<sub>2</sub>pir),

2.40(t, J=4.8Hz, 4H, pip),

1.25(t, J=7.0Hz, 3H).



## Preparación 9

## 1-(3-piridilmetil)piperazina

5 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 7 pero partiendo del compuesto obtenido en la preparación 8 se obtiene un aceite incoloro (95% de rend.).

IR (film): 3277, 3026, 2935, 1571, 1452, 1422  $\text{cm}^{-1}$ ;

10  $^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (TMS):

8.53(m, 2H, pir),

15 7.66(d ancho,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H, pir),

7.23(dd,  $J_a=7.7\text{Hz}$ ,  $J_b=4.8\text{Hz}$ , 1H, pir),

3.49(s, 2H,  $\text{CH}_2$ pir),

20 2.88(t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H, pip),

2.39(t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H, pip),

25 1.75(s, 1H, NH).

## Preparación 10

## (1-Piperazinil)-(3-piridil)acetoniitrilo

30 Sobre una solución de 13.95 g (0.162 moles) de piperazina y 5.4 g de cianuro potásico en 60 ml de agua y 60 ml de solución de tampón fosfatos pH = 7.1, 1M bajo atmósfera de argón, se adiciona gota a gota una solución de 5.1 ml (0.054 moles) de piridin-3-carboxaldehído en 60 ml de metanol. Se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, se añaden 80 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. La  
35 fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y una vez evaporado el disolvente se obtienen 17.4 g de crudo que purifica por cromatografía sobre sílica gel ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} / \text{NH}_3$  : 60/2/0.2) obteniéndose 8.5 g de un aceite incoloro (rend: 81%).

IR (film): 3301, 2943, 2911, 2225, 1588, 1573, 1474, 1449, 1440, 1419, 1123  $\text{cm}^{-1}$ ;

40  $^1\text{H}$  RMN (80MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (TMS):

8.77(d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H, pir),

45 8.59(dd,  $J_a=4.8\text{Hz}$ ,  $J_b=1.4\text{Hz}$ , 1H, pir),

7.87(d ancho,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H, pir),

7.36(dd,  $J_a=6.3\text{Hz}$ ,  $J_b=4.1\text{Hz}$ , 1H, pir),

50 4.91(s, 1H, CHCN),

2.90(m, 4H, pip),

55 2.55(m, 4H, pip),

1.82(s, 1H, NH),

13C RMN(20.15 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (TMS): 149.41 (CH), 148.82 (CH), 134.83 (CH), 128.38 (C), 122.76 (CH),  
60 113.83 (C), 59.81 (CH), 50.29 ( $\text{CH}_2$ ), 45.01 ( $\text{CH}_2$ ).

## Preparación 11

## 1-(2,2-Difenilpropanoil)-4-(3-piridilcianometil)piperazina

Seguendo el procedimiento descrito en la preparación 1 usando en este caso el compuesto botenido en la preparación 10 en lugar de la 1-formilpiperacina se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un aceite incoloro (60% de rend.)

IR (film)n: 3051, 3027, 2985, 2931, 1632, 1592, 1487, 1444, 1416, 1236  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  RMN (80MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (TMS):

8.65(m, 2H, pir),

7.82(d ancho, J=6.4Hz, 1H, pir),

7.32(m, 11H), 4.70(s, 1H, CHCN),

3.8(m, 4H, pip),

2.18(m, 4H, pip),

1.86(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ).

## Ejemplo 1

## 1-nicotinoil-4-difenilacetilpiperazina clorhidrato

## a) 1-nicotinoil-4-difenilacetilpiperazina

Sobre una solución de 0.7 g (5.7mmol) de ácido nicotínico, 1.59 g (5.7mmol) del producto preparado en la preparación 2 y 0.76 g (5.9 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol en 15 mL de DMF, se adicionan a 0°C y bajo atmósfera de argón, 1.156 g (5.7 mmol) de Diciclohexilcarbodiimida. Se agita a temperatura ambiente durante una noche y la mezcla obtenida se vierte sobre acetato de etilo. Se filtra el sólido obtenido y el filtrado se lava con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se seca  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se elimina el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre sílica-gel, usando como eluyente mezclas de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  (60:2:1).

Se obtienen 1.15 g de un aceite incoloro (rend:53%).

IR (film)n: 3021, 2918, 2851, 1632, 1584, 1423, 1219, 1004  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (TMS):

8.62(m, 2H, pir),

7.71(d ancho, J=7.6Hz, 1H, pir),

7.26(m, 11H)

5.19(s, 1H,  $\text{CHPh}_2$ ),

3.50(m, 8H, pip).

## b) Compuesto titular del ejemplo.

Sobre una solución de 1.15 g (3mmol) del producto obtenido en el ejemplo 1a, en 1mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro, se añade enfriando a 0°C, 2mL de una solución saturada de ácido clorhídrico en éter anhidro. Se obtiene un precipitado, que se filtra y se seca al vacío durante una noche. De esta forma se aislan 0.920 g de un sólido blanco (rend:19%). P.f.: 89.4-103.9°C; IR(KBr)v: 3600-2300, 1632, 1428, 1283, 1221, 1163, 1008  $\text{cm}^{-1}$ ; Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClH}_3\text{O}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C 64.21%; H 6.02%; N 9.36%. Encontrado: C 63.89%; H 5.59%; N 9.28%.

## Ejemplo 2

*l*-isonicotinóil-4-(3,3-difenilpropanóil)piperacina, diclorhidrato

a) *l*-isonicotinóil-4-(3,3-difenilpropanóil)piperacina

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a, pero partiendo del ácido isonicotínico y del producto en la preparación 5 se obtiene el compuesto titular del apartado con un rendimiento similar.

IR (film): 3468, 3020, 1632, 1594, 1427, 1249  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (TMS):

8.72(d, J=5.4 Hz, 2H, pir),

7.24(m, 12H, pir+Ph),

4.65(t, J=7.5 Hz, 1H,  $\text{CHPh}_2$ ),

3.37(m, 8H, pip).

3.07(d, J=7.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHPh}_2$ );

$^{13}\text{C}$  RMN (20.15 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (TMS): 169.20(C), 166.87(C), 149.57(CH), 143.12(C), 142.5(C), 127.78(CH), 127.07(CH), 125.77(CH), 120.35(CH), 77.00(CH), 46.74(CH), 45.00( $\text{CH}_2$ ), 41.05( $\text{CH}_2$ ), 37.86( $\text{CH}_2$ ).

b) Compuesto titular del ejemplo

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1b, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 2a se obtiene un sólido blanco con un rendimiento similar.

P.f.: 120.3-131.6°C;

IR (KBr): 3408, 3051, 2653, 1632, 1433, 1283  $\text{cm}^{-1}$ ;

Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C 62.43%; H 5.93%; N 8.73%. Encontrado: C 62.612%; H 5.68%; N 8.69%.

## Ejemplo 3

*l*-(5-bromonicotinóil)-4-difenilacetilpiperazina, clorhidrato.

a) *l*-(5-bromonicotinóil)-4-difenilacetilpiperazina.

Seguendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1a, utilizando ácido 5-bromonicotínico en lugar de ácido nicotínico, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rend: 79%).

P.f.: 156.9-158.4°C;

IR (KBr): 3319, 3035, 2922, 2846, 1639, 1611, 1572, 1434, 1416, 1283, 1221  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (TMS):

8.72(d, J=2.5 Hz, 1H, pir),

8.52(s ancho, 1H, pir),

7.85(m, 1H, pir);

7.28(m, 10H, Ph),

5.19(s,1H,CHPh<sub>2</sub>),

5.53(m,8H,pip).

5 *b) Compuesto titular del ejemplo*

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1b, partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 3a, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rend:79%). P.f.:88.3-100.0°C;

10 Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.0.5H<sub>2</sub>O:

C56.53%;H4.71%;N8.24%. Encontrado: C 56.16%;H4.70%,N7.86%.

15 Ejemplo 4

*Ioduro de 3-((4-difenilacetil)-1-piperazinil)carbonil)-5-bromo-1-propilpiridinio.*

20 Sobre 0.620 g (1.34mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 3a, se añaden 15 mL de iodopropano y se agita a 100°C bajo atmósfera de argón durante 3 días. Se enfría y se elimina el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre silica-gel usando como eluyente mezclas de CHCl<sub>3</sub>/MeOH(90:10). Se obtienen 0.70g de un producto que se recristaliza de acetona, para dar 0.425 g de un sólido amarillo (rend: 50%).

25 P.f.:217.6-218.2°C;

IR (KBr):ν:2965,2916,1632,1427,1281,1220,1189,1016 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(TMS):

30 9.30(s ancho,2H,pir),

8.51(s,ancho,1H,pir),

35 7.25(m,10H,pH),

5.29(s,1H,CHPh<sub>2</sub>),

4.75(m,2H,CH<sub>2</sub>N),

40 3.98(m,8H,pip),

2.03(m,2H,CH<sub>2</sub>),

45 0.96(t,J=7.5Hz,3H,CH<sub>3</sub>)

Análisis calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>BrIN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>:C 51.12%;H 4.61%; N 6.62%;I 19.87%. Encontrado: C 50.90%;H 4.34%;N 6.48%;I 19.33%.

50 Ejemplo 5

*1-difenilacetil-4-(2-nitilonicotinoil)piperazina.*

*1-difenilacetil-4-(2-mercaptonicotinoil)piperazina.*

55 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1a, pero utilizando ácido 2-mercaptonicotínico en lugar de ácido nicotínico, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un aceite incoloro, que se utiliza directamente en la siguiente reacción (rend:61%).

60 *b) Compuesto titular del ejemplo*

Sobre una solución de 1.19g (2.9mmol) del crudo obtenido en el ejemplo 5a, 7 mL de metanol, se añaden

0.35 mL de NaOH 10M y 0.18 mL 3.5mmol) de yoduro de metilo y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se vierte sobre 50 mL de H<sub>2</sub>O y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre sílice-gel usando como eluyente mezclas de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> (60:2:0.2). Se obtienen 0.43 g de un producto que se recristaliza de acetato de etilo-eter, obteniéndose 0.203 g de un sólido blanco (rend: 16%).

P.f.:162.6-164.0°C;

IR (KBr): $\nu$ :3017,2920,1632,1456,1422,1385,1285,1217 1002 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ (TMS):

8.45(dd,J=2.5Hz,J=5Hz,1H,pir),

7.26(m,12H),

5.18(s,1H,CHPh<sub>2</sub>),

3.9-2.9(m,8H,pip),

2.55(s,3H,CH<sub>3</sub>S).

Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S:C 69.58%;H 5.84%; N 9.74.

Encontrado:C 69.09%;H 5.56%;N 9.68%.

#### Ejemplo 6

*1-nicotinoil-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)piperacina,clorhidrato.*

*a)1-nicotinoil-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)piperacina.*

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a, pero usando el compuesto obtenido en la preparación 3 en lugar del obtenido en la preparación 2, se obtiene un aceite incoloro (82% de rend.).

8.66(m,2H,pir),

7.76(d de t,Ja=7.9Hz,Jb=1.9Hz,1H,pir),

7.36(dd,Ja=7.6Hz,Jb=4.8Hz,1H,pir),

6.61(s,2H,Ar),

3.04(s,9H,CH<sub>3</sub>O),

3.64(m,8H,pip).

*b)Compuesto titular del ejemplo*

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1b, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 6a, se obtiene un sólido blanco con un rendimiento similar.

P.f.:56.0-90.8°C;

IR (KBr): $\nu$ :3415,2921,1632,1580,1464,1422,1326 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ (TMS):

9.69(m,HCl),

9.19(m,1H,pir),

9.03(d ancho, J=4.7Hz, 1H, pir),

8.56(d ancho, J=8.3Hz, 1H, pir),

5 8.12(dd, J<sub>a</sub>=7.8Hz, J<sub>b</sub>=5,6Hz, 1H, pir),

6.66(s, 2H, Ar),

3.88(s, 9H, CH<sub>3</sub>O),

10

3.73(m, 8H, pip).

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>.HCl.H<sub>2</sub>O: C 57.90%; H 7.05%; N 3.38%. Encontrado: C 58.11%; H 7.08%; N 3.45%.

15

#### Ejemplo 7

*1-(5-bromonicotinoil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)piperazina, clorhidrato*

20

*1-(5-bromonicotinoil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)piperazina*

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1a, pero utilizando ácido 5 - bromonicotínico el lugar de ácido nicotínico y partiendo del producto obtenido en la preparación 3, en lugar del obtenido en la preparación 2, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un aceite incoloro (rend:35%).

25

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(TMS):

8.75(d, J=2.5H 1H, pir),

30

8.57(s ancho, 1H, pir),

7.93(m, 1H, pir),

35

6.85(2H, Ph),

3.87(s, 9H, CH<sub>3</sub>O),

3.87(m, 8H, pip),

40

*b) Compuesto titular del ejemplo*

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1b, partiendo del producto obtenido en el ejemplo 7a, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rend:71%).

45

P.f.:205.3-208.7°C;

IR (KBr):ν:3100-2000,1627,1607,1574,1427,1410,1324,1237,1120 cm<sup>-1</sup>;

50

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(TMS):

8.74(d, j=2Hz, 1H, pir),

8.62(d, J=2Hz, 1H, pir),

55

8.01(t, J=2Hz, 1H, pir),

6.67(s, 2H, Ph),

60

3.87(s, 9H, CH<sub>3</sub>O),

3.67(m, 8H, pip),

Análisis calculado para  $C_{30}H_{22}BrN_3O_5 \cdot 0.5H_2O$ : C 47.10%; H 4.51%; N 8.24%. Encontrado: C 47.14%; H 4.47%; N 8.19%.

5 Ejemplo 8

*Ioduro de 3-((4-(3,4,5-trimetozifenil)-1-piperazinil)carbonil)-5-bromo-1-propilpiridinio.*

10 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 4, partiendo del producto obtenido en el ejemplo 7, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido amarillo (rend:51%).

P.f.:218.4-218.9°C;

IR (KBr): $\nu$ :3035,2917,1631,1605,1578,1422,1239,1125  $cm^{-1}$ ;

15  $^1H$  RMN (80 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ (TMS):

9.58(s,1H,pir),

20 9.34(s,1H,pir),

9.00(s,1H,pir),

6.73(s,2H,Ph),

25 4.57(t ancho, $J=7Hz$ ,2H, $CH_2N$ ),

3.81(s,9H, $CH_3O$ ),

30 3.70(m,10H,pip, $CH_2$ ),

0.92(t, $J=7Hz$ ,3H, $CH_3$ )

Análisis calculado para  $C_{23}H_{29}BrIN_3O_5$ : C 43.55%; H 4.61%; N 6.62%.

35 Encontrado: C 43.70%; H 4.61%; N 6.60%.

Ejemplo 9

40 *1-(2-metiltionicotinoil)-4-(3,4,5-trimetozibenzoil)piperazina.*

*a) 1-(2-mercaptionicotinoil)-4-(3,4,5-trimetozibenzoil)piperazina.*

45 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, pero utilizando ácido 2 - mercapto-nicotínico en lugar de ácido nicotínico y el producto obtenido en la preparación 3, en lugar del obtenido en la preparación 2, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un aceite incoloro, que se utiliza directamente en el paso siguiente (rend. crudo cuantitativo).

*b) Compuesto titular del ejemplo*

50 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 5b, partiendo del crudo obtenido en el ejemplo 9a, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rend. global 9a-9b: 20%).

55 P.f.:81.9-90.5°C;

IR (KBr): $\nu$ :2927,2582,1636,1578,1454,1416,1388,1222, 1002  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  RMN (80 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ (TMS):

60 8.45(m,1H,pir),

7.36(m,1H,pir),

6.97(m,1H,pir),

5 6.29(s,1H,CHPh<sub>2</sub>),

6.62(s,2H,Ph),

3.85(s,9H,CH<sub>3</sub>O),

10 3.71(m,8H,pip),

2.60(s,3H,CH<sub>3</sub>S).

15 Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.0.75H<sub>2</sub>O.0.25C<sub>4</sub>H-10O (éter dietílico):C 57.02%;H 6.26%;N 9.07%.  
Encontrado:C 56.97%;H 5.84%;N 8.94%.

Ejemplo 10

20 1-(3-(difenilmetilamino)propanoil)-4-isonicotinoilpiperazina.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a, pero partiendo del ácido 3,3 - (difenilmetilamino)propanóico y la 1 -isonicotinoilpiperazina se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (83% de rend.).

25 P.f.:121.2-121.2°C;

IR (KBr)v:3478,3311,3018,2999,1632,1593,1544,1487,1427,1283 cm<sup>-1</sup>;

30 <sup>1</sup>H RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(TMS):

8.70(d,J=5.4Hz,2Hm,pir),

7.29(m,12H,pir + Ph),

35 4.84(s,1H,CHPh<sub>2</sub>),

3.52(m,8H,pip),

40 2.83(m,2H),

2.58(m,2H),

2.29(s,1H,NH).

45 Análisis elemental calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.1/2 H<sub>2</sub>O;C 71.3%;H 6.68%;N 12.8%. Encontrado: C 71.16%; H 6.41%; N 13.03%.

Ejemplo 11

50 1-difenilacetil-4-tionicotinoilpiperazina

Una mezcla de 1.5 g (5.4 mmol) del producto obtenido en la preparación 2, 0.57 g (5.4mmol) de piridin-3-carboxaldehído, 0.204 g (5.4mmol) de azufre y 3 mL de dimetilformamida, se calienta a reflujo durante 3 h y a temperatura ambiente durante 18 h más. La mezcla obtenida se vierte sobre H<sub>2</sub>O y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se elimina el disolvente, obteniéndose 2.24 g de un crudo que se cromatografía sobre sílica-gel, usando como eluyente mezclas de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> (60:20:2). Se obtienen 1.93 g del producto en forma de un sólido amarillo que se recristaliza de etilo-éter dietílico (rend:90%).

60 P.f.:130.8-131.4°C;



IR (KBr):  $\nu$ : 2937, 1649, 1577, 1461, 1416, 1407, 1288, 1201, 1018  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (TMS):

5 8.55(m, 2H, pir),

6.71(d ancho,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H, pir),

7.28(m, 1H, Ph, pir),

10 5.21(s, 1H,  $\text{CHPh}_2$ ),

4.5-3.1(m, 8H, pip).

15 Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$ : C 71.79%; H 5.77%; N 10.46%, S 7.98%. Encontrado: C 71.94%; H 5.78%; N 10.53%, S 8.09%. 4.61%; N 6.62%; I 19.87%. Encontrado: C 50.90%; H 4.34%; N 6.48%; I

#### Ejemplo 12

20 *1-tionicotinoil-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)piperazina, clorhidrato*

*a) 1-tionicotinoil-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)piperazina*

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 11, pero partiendo del compuesto obtenido en la preparación 3 se obtiene un sólido blanco (54% de rend.).

IR (film):  $\nu$ : 2931, 2857, 1666, 1632, 1580, 1485, 1462  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (TMS):

30 8.54(m, 2H, pir),

7.67(d de t,  $J_a=7.5\text{Hz}$ ,  $J_b=1.8\text{Hz}$ , 1H, pir),

35 7.31(dd,  $J_a=7.9\text{Hz}$ ,  $J_b=4.9\text{Hz}$ , 1H, pir),

4.42(m, 2H, pip),

3.85(s, 9H),

40 3.80(m, 6H, pip)

*b) Compuesto titular del ejemplo*

45 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1b, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 12a, se obtiene un sólido blanco (80% de rend.).

P.f.: 231.2-231.3°C;

50 Análisis calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C 53.86%; H 5.65%; N 9.42%. Encontrado: C 53.80%; H 5.45%; N 9.35%.

#### Ejemplo 13

55 *1-difenilacetil-4-(1-(3-piridil)etil)piperazina*

60 Sobre 1 g (3.57mmol) del producto obtenido en la preparación 2 disueltos en 10 mL de metanol, se añaden gotas de solución de HCl gas en metanol hasta obtener un pH 6-8 y a continuación se añaden 0.4 mL de la 3-acetilpiridina y 0.44 g (7.14mmol) de cianoborohidruro sódico. La solución resultante se agita durante 36h. Se añaden 0.44 g (7.14mmol) de cianoborohidruro sódico y se continúa agitando durante 24 h. Se añade agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y después de eliminar

el disolvente se obtienen 1.9 g de crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano: acetato de etilo, 80%), obteniéndose 0.22 g de un sólido blanco (16% de rend.).

P.f.: 135.4-139.9°C;

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(TMS):

8.49(m, 2H, pir),

7.60(d de t, J<sub>a</sub>=7.8Hz, J<sub>b</sub>=1.8Hz, 1H, pir),

7.23(m, 1H, pir + Ph),

5.15(s, 1H, NHPb<sub>2</sub>),

3.68(t, J=4.5Hz, 2H, pip),

3.42(t, J=4.5Hz, 2H, pip),

3.38(q, J=6.7Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>),

2.42(m, 2H, pip),

2.18(m, 2H, pip),

1.31(d, J=6.7Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O.1/4H<sub>2</sub>O:C 76.99%; H 7.10%; N 10.77%. Encontrado: C 76.76%; H 7.19%; N 10.74%.

#### Ejemplo 14

##### *1-difenilacetil-4-(1-(aminocarbonil)-1-(3-piridil)metil)piperacina*

A través de una suspensión de 0.5 g (1.2 mmol) del producto obtenido en la preparación 10 en 10 mL de metanol enfriado con baño de hielo, se burbujea ácido clorhídrico gas hasta que se satura la solución y se agita a temperatura ambiente durante 18h. Se evaporan los disolventes y se añade solución saturada de bicarbonato potásico. Se forma un sólido blanco que se separa y se seca. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol:amoníaco, 60:4:0.2) obteniéndose 0.5 g de un sólido blanco (96% de rendimiento).

P.f.: 215.8-217.7°C;

IR (KBr)ν: 3307, 3055, 2999, 1680, 1632, 1423, 1225 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(TMS):

8.49(m, 2H, pir),

7.60(d de t, J=7.6Hz, J=1.8Hz, 1H, pir),

7.25(m, 1H, pir + Ph),

6.90(m, 1H, NH),

6.24(m, 1H, NH),

5.12(s, 1H, CHPh<sub>2</sub>),

3.83(s, 1H, CHCO),

3.65(m, 2H, pip),

3.41(m,2H,pip),

2.37(m,2H,pip),

5

2.16(m,2H,pip),

<sup>13</sup>CRMN(20.15 MHz, CHCl<sub>3</sub>)δ(TMS):172.51 (C),179.23 (C), 150.02 (CH),149.44 (CH), 139.03 (C), 136.34 (CH),128.81 (CH),128.41 (CH), 126.94 (CH), 72,37 (CH),54.62 (CH),50.69(CH<sub>2</sub>),45.75 (CH<sub>2</sub>), 42.07(CH<sub>2</sub>).

10

Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>:C 72.44%;H 6.32%;N 13.52%.

Encontrado:C 72.76%;H 6.27%;N 13.40%.

15 Ejemplo 15

*1-difenilacetil-4-(3-piridil-feniltiometil)piperazina*

Una mezcla de 1.31 g (4.7mmol) del producto obtenido en la preparación 2, 0.5 g (4.7mmol) de piridin-3-carboxaldehído, 0.517 g (4.7mmol) de tiofenil y 40 mL de benceno se calienta a reflujo durante una noche, eliminando el agua que se forma en la reacción por medio de un Dean-Stark. Se elimina el disolvente obteniéndose un sólido que se recrystaliza de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se aíslan 0.810 g de un sólido blanco (rend:36%).

25 IR (KBr)ν:3054,2948,1627,1475,1456,1423,1228,998 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(TMS):

8.79(d,J=2Hz,1H,pir),

30

8.51(dd,J=5Hz,J=2Hz,1H,pir),

7.93(d ancho,J=7.6Hz,1H,pir),

35

7.25(m,16H,Ph,pir),

5.33(s,1H,CHPh<sub>2</sub>),

5.16(s,1H,CHS),

40

3.52(m,4H,pip),

2.51(m,4H,pip),

45

Análisis calculado para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>OS:C 74.52%;H 6.21%;N 8.99%;S 6.86%. Encontrado: C 75.68%; H 5.83%; N 7.89%, S 7.26%.

Ejemplo 16

50

*1-difenilacetil-4-(3-piridilmetil)piperacina*

Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 6, pero partiendo de la 1-difenilacetilpiperacina y el clorhidrato de 3 -(clorometil)piridina, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rend:46%).

55

P.f.:148.4-150.3°C;

IR (KBr)ν:3019,2798,2761,1631,1419,1295,1230 cm<sup>-1</sup>;

60

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(TMS):

8.49(m,2H,pir),

7.60(d ancho, J=7.8 Hz, 1H, pir),

7.24(m, 1H, pir+Ph),

5.18(s, 1H, CHPh<sub>2</sub>),

3.70(t, J=4.8 Hz, 2H, pip),

3.44(m, 4H, pip+CH<sub>2</sub>pir),

2.41(t, J=4.9 Hz, 2H, pip),

2.14(q, J=4.6 Hz, 2H, pip).

Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O:C 77.60%; H 6.78%; N 11.31%.

Encontrado: C 77.29%; H 6.91%; N 11.14%.

#### Ejemplo 17

##### *1-(3,3-difenilpropanoil)-4-(3-piridilmetil)piperacina*

Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 6, pero partiendo de la 1-(3,3-difenilpropanoil)piperacina y el clorhidrato de 3-(clorometil)piridina, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rend. 50%).

P.f.: 119.0-119.5°C;

IR (KBr): ν: 3020, 1632, 1488, 1447, 1421, 1296 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(TMS):

8.47(m, 2H, pir),

7.56(d ancho, J=7.7 Hz, 1H, pir),

7.19(m, 1H, pir+Ph),

4.64(t, J=7.4 Hz, 1H, CHPh<sub>2</sub>),

3.50(m, 2H, pip),

3.35(s, 2H, CH<sub>2</sub>pir),

3.27(m, 2H, pip),

3.00(d, J=7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CHPh<sub>2</sub>),

2.10(m, 4H, pip).

Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O:C 77.93%; H 7.05%; N 10.89%.

Encontrado: C 78.32%; H 7.20%; N 10.80%.

#### Ejemplo 18

##### *1-(3,3-difenil-3-hidroxiopropanoil)-4-(3-piridilmetil)piperazina. diclorhidrato*

##### *a) 1-(3,3-difenil-3-hidroxiopropanoil)-4-(3-piridilmetil)piperazina*

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero partiendo del compuesto obtenido en la

preparación 9 y el ácido 3,3-difenil-3-hidroxiopropanoico, se obtiene un sólido blanco (rend. 51%).

$^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (TMS):

- 5 8.48(m,2H,pir),  
7.58(d ancho,J=7.9Hz,1H,pir),  
7.30(m,11H,pir+Ph),  
10 6.65(s,1H,OH),  
3.40(m,6H),  
15 3.16(s,2H),  
2.23(t,J=4.9Hz,4H,pip),

*b) Compuesto titular del ejemplo*

30 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1b, partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 18 a se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (76% de rend.).

P.f.:218.1-219.2°C;

25 IR (KBr) $\nu$ :3426,2930,1637,1594,1464,1441  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2.25\text{H}_2\text{O}$ : C 58.31%; H 6.45%; N 8.16%. Encontrado: C 58.54%; H 6.05%; N 7.90%.

30 Ejemplo 19

*1-(3,3-difenil-3-hidroxiopropanoilo)-4-(4-piridilmetil)piperazina*

35 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero partiendo del compuesto obtenido en la preparación 7 y el ácido 3,3 -difenil-3-hidroxiopropiónico, se obtiene un sólido blanco (43% de rend.).

P.f.:187.8-188.3°C;

40 IR (KBr) $\nu$ :3336,3023,1618,1600,1462,1446,1411,1224  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (TMS):

- 8.53(d,J=4.6Hz,2H,pir),  
45 7.34(m,12H,pir+Ph),  
6.52(s,1H,OH),  
50 3.50(m,4H,pip),  
3.47(s,2H),  
3.20(s,2H),  
55 2.30(t,J=5.2Hz,4H,pip).

Análisis calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C 71.58%; H 6.97%; N 10.02%.

60 Encontrado: C 71.87%; H 6.58%; N 9.87%.

Ejemplo 20

*1-(Difenilmetilaminoacetil)-4-(3-piridilmetil)piperazina, triclóridrato*

*a) 1-(Difenilmetilaminoacetil)-4-(3-piridilmetil)piperazina*

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero partiendo del compuesto obtenido en la preparación 9 y el ácido difenilaminoacético un aceite incoloro (75% de rend.).

IR (film):  $\nu$ : 3315, 3020, 2912, 1642, 1592, 1487, 1472, 1421  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (TMS):

8.51 (m, 2H, pir),

7.61 (d ancho,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H, pir),

7.27 (m, 11H, pir+Ph),

4.83 (s, 1H,  $\text{CHPh}_2$ ),

3.60 (m, 2H, pip),

3.47 (s, 2H),

3.35 (s, 2H),

3.20 (m, 2H, pip),

2.62 (s, 1H, NH),

2.35 (m, 4H, pip).

*b) Compuesto titular del ejemplo*

Seguendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1b, partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 20a se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (57% de rend.).

P.f.: 202.5-207.9°C;

IR (KBr):  $\nu$ : 3417, 2933, 1658, 1546, 1426, 1258, 1232  $\text{cm}^{-1}$ ;

Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C 56.88%; H 10.61%; N 6.30%. Encontrado: C 56.99%; H 10.22%; N 6.48%.

Ejemplo 21

*1-((N-Difenilmetilamino)acetil)-4-(4-piridilmetil)piperazina, triclóridrato*

*a) 1-((N-Difenilmetilamino)acetil)-4-(4-piridilmetil)piperazina*

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero partiendo del compuesto obtenido en la preparación 7 y el ácido difenilaminoacético, se obtiene un aceite incoloro (86% de rend.).

IR (film):  $\nu$ : 3314, 3020, 2910, 1642, 1597, 1487, 1433  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (TMS):

8.53 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H, pir),

7.28 (m, 14H, pir+Ph),

4.85 (s, 1H,  $\text{CHPh}_2$ ),

3.63(m,2H,pip),

3.48(s,2H),

5 3.37(s,2H),

3.25(m,2H,pip),

10 2.57(s,1H,NH),

2.37(m,4H,pip).

*b) Compuesto titular del ejemplo*

15 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1b, partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 21a se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (65% de rend.).

P.f.: 224.2-226.7°C;

20 IR (KBr): 3410, 2931, 1659, 1478, 1448, 1422  $\text{cm}^{-1}$ ;

Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ : C 58.38%; H 6.17%; N 10.89%. Encontrado: C 58.26%; H 6.53%; N 10.57%.

25 Ejemplo 22

*1-(3,3-difenilpropanoil)-4-(3-piridinsulfonyl)piperacina*

30 Sobre 0.3 g del clorhidrato del cloruro de 3-piridinsulfonyl disueltos en 5 mL de cloroformo anhidro, se añaden 0.7 mL de trietilamina y después de unos minutos de agitación, se añaden 0.5 g del producto obtenido en la preparación 5 y a continua la agitación en atmósfera inerte durante 18 h. Se añade agua, se separa la fase orgánica que se seca sobre sulfato sódico y se rotavapora obteniéndose 0.7 g de crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica gel ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 3%) para dar 0.38 g de un sólido blanco

35 (49% de rend.).

P.f.: 198.4-199.6°C;

IR (KBr): 3020, 2832, 1612, 1487, 1464, 1419, 1352, 1324, 1175  $\text{cm}^{-1}$ ;

40  $^1\text{H}$  RMN (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (TMS):

8.89(m,2H,pir),

45 7.97(d de t,  $J_a=8.0\text{Hz}$ ,  $J_b=1.8\text{Hz}$ , 1H,pir),

7.51(dd,  $J_a=4.68\text{Hz}$ ,  $J_b=7.78\text{Hz}$ , 1H,pir),

7.13(m, 10H,Ph),

50 4.54(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CHPh}_2$ ),

3.58(s,2H,pip),

55 3.40(m,2H,pip),

2.97(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CHPh}_2$ ),

2.90(m,2H,pip),

60 2.51(m,2H,pip).

Análisis calculado para  $C_{24}H_{25}N_3O_3 \cdot 1/4H_2O$ : C 62.92%; H 6.00%; N 9.17%. Encontrado: C 63.07%; H 5.63%; N 8.87%.

### Ejemplo 23

*N-óxido de 3-(((3,3-difenilpropanoil)-1-piperazinil)carbonil) piridina*

Sobre 0.4 g del compuesto obtenido en el ejemplo 2 disueltos en 2 mL de cloroformo, se adiciona gota a gota una solución de 0.320 g de ácido m-cloroperbenzoico al 50% y se agita a temperatura ambiente durante 1h. A continuación se trata con solución de NaOH 0.5 N, la solución orgánica se seca sobre  $Na_2SO_4$ , se filtra y se rotavapora, obteniéndose 0.350 g de un crudo que se urifica por cromatografía sobre sílica gel para dar 0.270 g de un sólido blanco (77% de rend.)

P.f.: 182.5-182.9°C;

IR (KBr)  $\nu$ : 3075, 1623, 1489, 1448, 1429, 1249  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  RMN (80 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (TMS):

8.22(d, J=6.8Hz, 2H, pir),

7.25(m, 14H, pir+Ph),

4.67(t, 1H, J=7.5Hz, 1H,  $CHPh_2$ ),

3.35(m, 8H, pip),

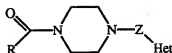
3.08(d, J=7.6Hz, 2H,  $CH_2CHPh_2$ ),

Análisis calculado para  $C_{25}H_{25}N_3O_3 \cdot 1/4H_2O$ : C 71.50%; H 6.11%; N 10.00%. Encontrado: C 71.78%; H 6.29%; N 9.64%.



## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de piperazincarboxanidas de fórmula general I:



I

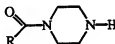
en donde:

Het es un radical 3-piridilo o 4-piridilo opcionalmente sustituidos por un grupo halógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilitio en cualquiera de las posiciones libres excepto en el nitrógeno, y en cualquier caso el nitrógeno piridínico puede estar además sustituido por un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo o puede estar en forma de N-óxido;

Z es un grupo carbonilo, tiocarbonilo, sulfonilo o -CHY- donde Y es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, carbamoilo o fenilitio;

R es un grupo 3,4,5-trimetoxifenil, (Ph)<sub>2</sub>CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, (Ph)<sub>2</sub>C(OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> donde q es 0, 1 ó 2, o (Ph)<sub>2</sub>CH-NR<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- donde p es 1 ó 2 y R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

caracterizado por que, la amina



II

se hace reaccionar con el correspondiente ácido nicotínico o sisonicotínico mediante un proceso de deshidratación (Z = CO); con el correspondiente 3-piridincarboxaldehído o 4-piridincarboxaldehído en presencia de azufre en el seno de un disolvente adecuado (Z = CS); con el correspondiente cloruro de 3-piridinsulfónico o 4-piridinsulfónico (Z = SO<sub>2</sub>); con la correspondiente 3-clorometilpiridina o 4-clorometilpiridina (Z = CN<sub>2</sub>); con la correspondiente 3-(1-oxoalquil)piridina o 4-(1-oxoalquil)piridina mediante un proceso de aminación reductiva (Z = CHR<sub>2</sub>); con el correspondiente 3-piridincarboxaldehído o 4-piridincarboxaldehído, en presencia de tiofenil (Z = -CH(SPh)-); con el correspondiente 3-piridincarboxaldehído o 4-piridincarboxaldehído en presencia de cianuro potásico, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico (Z = CH(CONH<sub>2</sub>)-). El anillo piridínico de los diferentes reactivos puede estar opcionalmente sustituido por un grupo halógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilitio en cualquiera de las posiciones libres excepto en el nitrógeno. En los casos en que el nitrógeno piridínico tiene un sustituyente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, éste se introduce en la última etapa de la síntesis mediante una reacción de alquilación y en los casos en que el nitrógeno piridínico está en forma de N-óxido se prepara por una reacción de oxidación con perácido sobre el correspondiente derivado piridínico.

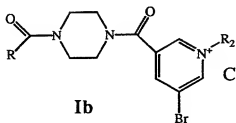
2. Procedimiento según la reivindicación 1 para obtener los compuestos de fórmula Ia



Ia

en los que Het es un radical 3-piridilo o 4-piridilo; Y es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y R es un grupo (Ph)<sub>2</sub>CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, (Ph)<sub>2</sub>C(OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- donde q es 0, 1 ó 2, o (Ph)<sub>2</sub>CH-NR<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- donde p es 1 ó 2 y R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 para obtener compuestos de fórmula Ib



en los que  $R_2$  es un grupo  $C_1$ - $C_4$  alquilo, R es un grupo  $(Ph)_2CH-(CH_2)_q-(Ph)_2C(OH)-(CH_2)_q$  donde q es 0, 1 ó 2, o  $(Ph)_2CH-NR_1-(CH_2)_p$  donde p es 1 ó 2 y  $R_1$  es hidrógeno o  $C_1$ - $C_4$  alquilo y  $C^-$  es un anión farmacéuticamente aceptable.

4. Procedimiento según la reivindicación 2 para obtener compuestos de fórmula general Ia en los que Y es hidrógeno y R es un grupo  $(Ph)_2CH-(CH_2)_q-o(Ph)_2C(OH)-(CH_2)_q$  q es 1 ó 2.

5. Procedimiento según la reivindicación 3 para obtener compuestos de fórmula Ib en los que  $R_2$  es propilo y R es un grupo  $(Ph)_2CH-(CH_2)_q$ -,  $(Ph)_2C(OH)-(CH_2)_q$ - o  $(Ph)_2CH-NH-(CH_2)_p$ - donde q y p son 1 ó 2.

6. Procedimiento según la reivindicación 4 en el que el producto obtenido es 1 - (3,3 - difenil - 3 - hidroxipropanoil) - 4 - (3 - piridilmetil) piperazina, diclorhidrato.

7. Procedimiento según la reivindicación 5 en el que el producto obtenido es ioduro de 3-((4-(difenilacetil)-1-piperazinil)carbonyl)-5-bromo-1-propilpiridinio.